



TITLE:

# Photosantoninic Acidの構造研究( Abstract\_要旨)

AUTHOR(S):

吉井, 英一

---

CITATION:

吉井, 英一. Photosantoninic Acidの構造研究. 京都大学, 1963, 薬学博士

ISSUE DATE:

1963-09-17

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/211152>

RIGHT:

氏 名	吉 井 英 一
	よし い ち
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 6 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 38 年 9 月 17 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	<b>Photosantoninic Acid の構造研究</b>

(主 査)  
論文調査委員 教授 上尾庄次郎 教授 富田真雄 教授 井上博之

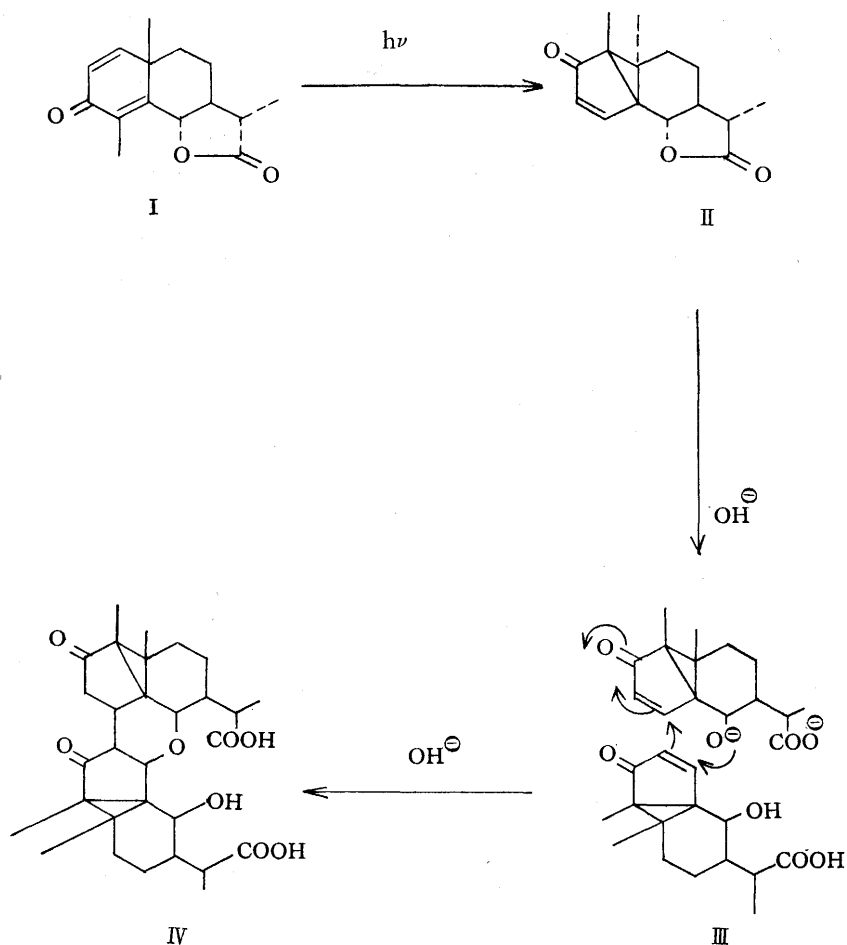
### 論 文 内 容 の 要 旨

シナ花の結晶成分である駆虫薬サントニン (I) は光化学変化をうけやすく、結晶を日光に曝すと黄色化することが古くから知られている。

この現象はクロモサントニンの生成によるものと言われているが、その本質はいまだ充分解明されていない。これとは別に1900年頃イタリーの化学者によって種々な溶媒中でのサントニンの光化学変化が研究され、反応成績体として photosantoninic acid, photosantoninic acid, isophotosantoninic lactone, photosantonin 等が単離された。しかしそれ等の化合物の化学構造の研究については当時はほとんど見るべき成果がえられなかったが、ようやく1957年に至り有機化合物に対する光化学反応の研究が盛んとなり、その一環として上記イタリー学派の研究の再検討が行なわれるに及び急激に進歩し、Barton, Arigoni, Cocker, van Tamelen およびそれらの協同研究者により続々と新しい研究成果が発表されるに至った。その結果 lumisantonin (II) と命名された新照射成績体が新しく単離されその構造が決定されるとともに、上記の化合物の構造も photosantoninic acid を除いてすべて解明されたのである。その頃著者は里田氏とともにサントニンの新用途開発の目的をもって紫外線照射生成物の誘導体を多数合成し岡山大学医学部の山崎教授に薬理試験を依頼したのであるが、その結果 photosantoninic acid の誘導体中に抗炎症薬剤として有望なものが数種見出された。ここにおいて著者はこの化合物に興味を感じ、たまたま未だ不明であったその化学構造を明らかにするための研究を開始したのである。

さて photosantoninic acid は1903年 Francesconi によって、サントニンを3当量の水酸化カリウム水溶液中で日光照射することによって始めて得られたものであり、その分子式としては他の照射成績体がいずれも炭素数15であるのに反しその倍数である  $C_{30}H_{42}O_9$  が与えられた。その後1957年になって Arigoni, Cocker 等はこの研究を追試し、photosantoninic acid は lumisantonin (II) に水酸化アルカリを作用させることによって得られることを明らかにしたが、その構造に関する新発見はほとんど発表されておらず、わずかに官能基について二、三報告されているにすぎない状態であった。その上著者の研究開始

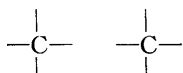
当時、既報のデータに根本的な誤りがあることが分り、そのため著者は既文献のすべてにわたり再検討を余儀なくされたが、ようやくサントニン(I)よりの photosantoninic acid の生成機構を次に示すごとく推論するとともに、その構造式として(IV)を提出することができるようになった。



その研究経過の概要は次のとおりである。

## I 含酸素官能基の解明

(1) photosantoninic acid の分子式は  $\text{C}_{30} \text{H}_{42} \text{O}_9$  と報告されていたが、その誘導体の分析値および性質の検討から本品は強固に結合した1分子の結晶水を有し、真の分子式は  $\text{C}_{30} \text{H}_{40} \text{O}_8$  であることを明らかにした。次に分子中の8個の酸素の性質を吟味した結果、photosantoninic acid が3個の水酸基、2個のケトン基を有する2塩基性酸であるとの報告は明らかに誤りであり、



2個のケトン基、 $>\text{CH—CH—O—CH—CH}<$ 型のエーテル結合を有する  $\gamma$ -monohydroxydicarboxylic acid であることを証明することができた。

(2) photosantoninic acid の UV  $\lambda_{\text{max}}$ : 216, 290m $\mu$  ( $\epsilon$  9120, 110) はシクロプロパン環と共役のケトン基によるものであり、2重結合の存在によるものではないことが明らかにされた。photosantoninic acid より導いた  $\gamma$ -ラクトンモノメチルエステル (methyl pyrophotosantoninate) (V) をジオキサン中水素化ホウ素ナトリウムで部分還元するとケトアルコール(VI) (UV  $\lambda_{\text{max}}$ : 211, 294m $\mu$  ( $\epsilon$  4800, 65)) が得られる。これをさらに水素化ホウ素リチウムで還元するとジオール(VII) が得られるが、これを活性二酸化マンガンの酸化すると V にもどる。しかし反応時間を短かくすると VI とは異性体のケトアルコール (VIII) (UV  $\lambda_{\text{max}}$ : 220, 284m $\mu$  ( $\epsilon$  4800, 60)) が得られる。これ等の2種のケトアルコール (VI および VIII) の UV スペクトルにおける極大吸収、ならびにジオール(VII) の水酸基がいずれも二酸化マンガンの酸化によって酸化されるという性質から、photosantoninic acid の2個のケトン基はともにシクロプロパン環と共役していることが結論された。さらにケトンの酸化開裂反応および IR スペクトルより2個とも5員環ケトンであることを証明した。

(3) photosantoninic acid のジナトリウム塩の水溶液に水素化ホウ素ナトリウムを作用させると2個のケトン基がいずれも還元されて、テトラヒドロ体(IX) が得られる。IX のジメチルエステルをアセチル化するとジアセテート(X) となる。X に残存する1個の水酸基は還元によって生じたものでなく photosantoninic acid 自身にあったものであることを証明したのちクロム酸酸化したところ、UV スペクトルにおいてシクロプロパン環に共役せるケトンの吸収を示す化合物が得られた。よって photosantoninic acid に存在する水酸基はシクロプロピルカルビノール型であることが明らかとなったが、さらに NMR スペクトルより  $\text{>CH-CH-}$   $\begin{smallmatrix} | \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$  なる原子団を形成していることを推定した。

したがって dimethyl photosantoninate のクロム酸酸化成績体である dimethyl dehydrophotosantoninate は  $\text{—CO}\triangle\text{CO—}$  基を有するはずであり、この推定は酢酸中亜鉛—銅合金による還元的開裂反応によって裏付けられた。

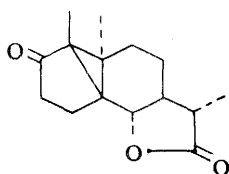
## II 生成機構の考察による構造式の提出

photosantoninic acid はサントニンの光化学反応成績体の一種である lumisantonin (II) を水酸化アルカリで処理することによっても得られ、しかも分子式が lumisantoninic acid (III) の2倍の集成を有することから II の2量体機構を究明することが photosantoninic acid の構造を明らかにするのに有用であろうと考えた。そこで II の lactone 環の配位に関する異性体を合成し、それ等のアルカリに対する挙動を調べたところ、lumi-11 $\alpha$ (H)-santonin よりも metaphotosantoninic acid と命名した2量体を得たが、cis-lactone である 6-epimer は変化しなかった。すなわち lumisantonin の2量体には6位水酸基の $\alpha$ 配位が不可欠の要素であることが分った。さらに photosantoninic acid の  $\text{C-CH}_3$  基の定量結果 (6C- $\text{CH}_3$ ) から2量体には  $\text{C-CH}_3$  が関与しないことも分った。その他上に得られた知見を参考にして2量体の規制条件を求め、それをもとに始めに述べた生成機構を推定し、その結果到達した(IV)式を photosantoninic acid の構造式として提出した。そして photosantoninic acid の2個のケトン基の相互位置関係を確認するために行った実験結果を始め、上に述べた諸反応が(IV)式をもって充分説明しうるかを吟味したが

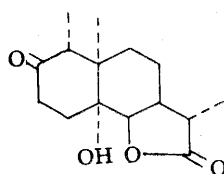
何等矛盾を示さないことが分った。

### III 脱水素反応の試み

さらに著者はphotosantoninic acidの基本骨格を証明するためそのケトン基を還元したものについてゼレン脱水素を試みたが芳香族化合物を得ることができなかった。著者はこの不成功の原因はシクロプロパン環が脱水素反応に際して芳香化に不適当な方向に開裂するためであろうから、脱水素する前にビスクロ〔3,1,0〕ヘキサノン環をシクロヘキサノン環にしておく必要があると考えた。そこで著者はまず dihydrolumisantonin (XI) をモデル化合物にえらび、3員環の開裂反応を研究した。その結果1.5規定の水酸化カリウム水溶液と煮沸することによって、シクロプロパン環が開裂してシクロヘキサノン環となった  $\beta$  (1,10-dimethyl-5, 6-dihydroxy-2-decalon-7-yl) propionic acid lactone が得られることを明らかにした。



XI

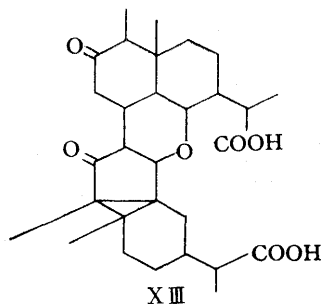


XII

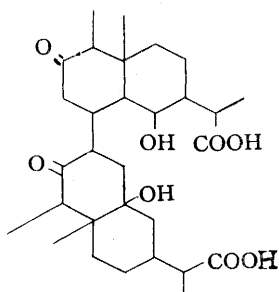
またこの化合物の立体構造を(XII)と推定した。

ついでこの反応を photosantoninic acid に応用したが樹脂化のみが認められたので、亜鉛末を加えて反応を行ない分子式  $C_{30}H_{46}O_8$  の物質を得た。

この時著者はこの亜鉛末と水酸化アルカリによる反応は2段階に進むことを明らかにし、中間体としてデオキシ化とシクロプロパン環の還元的開裂が起った化合物  $C_{30}H_{42}O_7$  (XIII) を単離した。この化合物はさらに反応を続けるとエーテル結合の還元的開裂とシクロプロパン環の水加反応が起って (XIV) となると考えられるのである。



XIII



XIV

XIVはビスデカリン型化合物でもはや脱水素に弱いシクロプロパン環を有しない。

そこでこの分子内のケトン基を還元した後ゼレン脱水素に付したところ、2個のデカリン骨核を結ぶ炭素炭素結合が切れて、dihydrolumisantonin (XI)より導いた化合物(XII)の場合と同じく、2-ethyl-5-methylnaphthalene を得たにすぎなかった。しかしこの結果は photosantoninic acid が lumisantonin の基本

骨核を保持したまま 2 量化したものであるという著者の推定に有力な根拠を与えるものであり、構造式 (IV) を支持する材料となると考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

サントニンに光化学反応をおこさせるときは種々な化合物が生成する。その生成物の多くについてはすでに化学構造も解明されているのであるがここに一つ化学構造未決定のものに *photosantoninic acid* があった。そこで著者はこの化合物の化学的研究を行ない、化学構造と立体化学を明らかにすることに成功した。

著者はまずその分子式を  $C_{30}H_{40}O_8$  と決定し、つぎに分子中の 8 個の酸素原子の性質を吟味し、2 個のケトンおよび 1 個のエーテル結合を有するヒドロキシカルボン酸であることを明らかにした。さらに上述のケトンはいずれも 5 員環中に含まれ、またケトン基にはそれぞれシクロプロパン環が共役していることを証明した。著者はこのように *photosantoninic acid* の部分構造をかためるとともにその相互関係を明らかにし、ついでこれらの部分構造をふくみ、かつ *photosantoninic acid* が 2 個のルミサントニンのアルカリ縮合によって生成する事実を円滑に説明しうる構造式を提出した。さらに著者はその式について種々化学的吟味を行ない、その構造式の妥当性を一段と強調することができた。この式はその後発表されたスイスの化学雑誌上の論文によっても支持されている。

以上のように著者の研究は従来未確定であった *photosantoninic acid* の化学構造を確定し、その生成機構を明らかにしたもので医薬として重要なサントニンの化学の進歩に貢献するところが大きい。

本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。